

Vergleich von Lang- und Kurzzeitchemotherapie
bei chronisch rezidivierenden Harnwegsinfektionen
im Kindesalter

Brigitte Nickel

—

1981

—

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.Klaus Betke

Vergleich von Lang- und Kurzzeitchemotherapie bei chronisch
rezidivierenden Harnwegsinfektionen im Kindesalter

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Brigitte Nickel

aus

Ismaning

Jahr

1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Walter Marget

Mitberichterstatter: Professor Dr. Klaus Betke

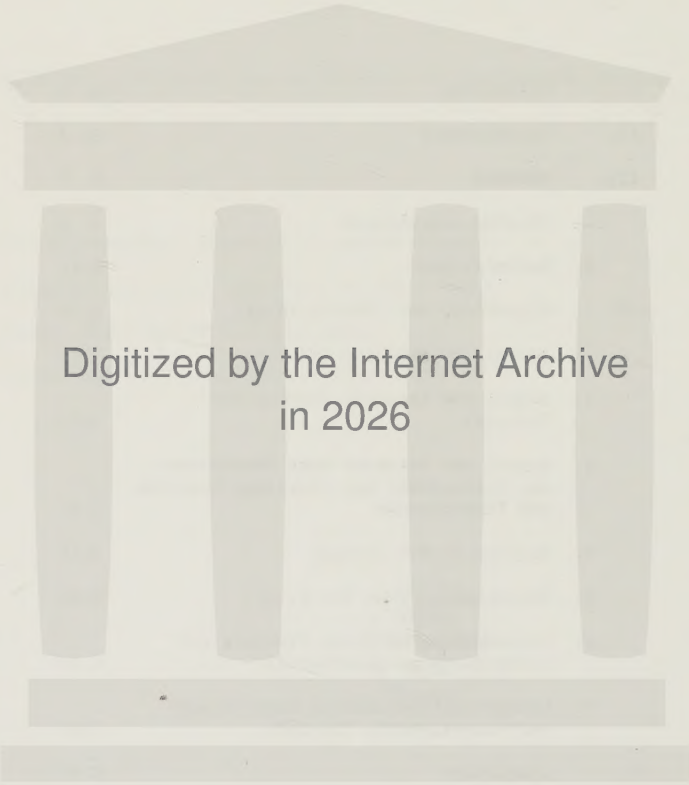
Dekan: Professor Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24. März 1981



INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung	S. 5
II.	Patientengut	S. 7
III.	Methode	S. 9
	1. Untersuchungsablauf	S. 9
	2. Definitionen	S.11
IV.	Ergebnisse der Untersuchungen	S.12
	1. Anzahl der Rezidive pro Jahr	S.12
	2. Anzahl der Rezidive während der Therapie	S.12
	3. Anzahl der Rezidive nach Therapieende, Zeitabstand der einzelnen Rezidive zum Therapieende	S.12
	4. Häufigkeit der Erreger	S.14
	5. Resistenzspektrum von E.coli	S.16
	6. Zusammenhang zwischen Therapie und Erregerspezies beim Rezidiv	S.18
	7. Erregerempfindlichkeit beim Rezidiv und vorausgehende Therapie	S.19
V.	Diskussion	S.20
VI.	Zusammenfassung	S.35
VII.	Literaturverzeichnis	S.36



Digitized by the Internet Archive
in 2026

VERGLEICH VON LANG- UND KURZZEITCHEMOTHERAPIE BEI CHRONISCH REZIDIVIERENDEN HARNWEGSINFEKTIONEN IM KINDESALTER

I. Einleitung

Seit der Einführung von Antibiotika in der Therapie der chronisch rezidivierenden Harnwegsinfektionen sind immer wieder Versuche gemacht worden, Richtlinien für eine möglichst effektive Therapie zu finden. Da unter dem Begriff 'Harnwegsinfektion' verschiedene Erkrankungen (z.B. Cystitis, Pyelonephritis) zusammengefaßt sind und über die Pathogenese noch nichts Genaues bekannt ist, müssen die Meinungen über die Therapie zwangsläufig mehr oder weniger differieren.

Diese Untersuchung entstand auf dem Hintergrund, daß in den Jahren 1970 - 72 vorwiegend eine Langzeitchemotherapie propagiert wurde, und man in den Jahren 1976 - 77 wieder mehr zu einer Kurzzeittherapie tendierte. Um der Frage, ob Kurz- oder Langzeittherapie bessere Erfolge bringt, etwas mehr nachzugehen, wurde der Verlauf der Erkrankung bei Kindern der Pyelonephritis-Sprechstunde in der Kinderklinik der Universität München untersucht. Es wurde besonderes Gewicht auf die Fragestellung gelegt, ob sich die Rezidivhäufigkeit bei Kurz- und Langzeittherapie unterscheidet, um abschätzen zu können, ob die eventuellen Folgen einer längeren Chemotherapie gerechtfertigt sind durch den vor Rezidiven schützenden Effekt. Über die Folgeträchtigkeit der einzelnen Rezidive gibt es zwar Meinungen, aber keine endgültigen Aussagen. Asscher z.B. (1, 1972) bewertet die

dauernden Infektionen in der Kindheit im Gegensatz zum Erwachsenen sehr ernst, da die rezidivierenden Infektionen eine Verlangsamung des Nierenwachstums und Nierenvernarbungen bewirken. Um die wachsende Niere, die möglicherweise empfänglicher ist für zerstörende Effekte einer aufsteigenden Infektion, so gut wie möglich vor Schädigungen zu schützen, empfiehlt er die konsequente Ausrottung jeder Infektion. Auch Smellie und Normand (36, 1968) zeigten, daß bei unbehandelten Kindern mit Harnwegsinfektion eine Verlangsamung des Nierenwachstums eintrat, die durch konsequente chirurgische und medikamentöse Therapie aufgehoben werden konnte. Mildenberger et al. (30, 1966) dagegen entnahmen den Ergebnissen ihrer Untersuchungen, daß die Einführung der antibiotischen Therapie die Zahl der chronisch fortschreitenden Pyelonephritiden nach kindlichen Harnwegsinfektionen gegenüber den unspezifischen Maßnahmen vor der Antibiotikaära nicht herabgesetzt haben. Claësson und Lindberg (5, 1977) konnten bei den Kindern ihrer Untersuchung keine Retardierung des Nierenwachstums feststellen, egal ob sie behandelt oder nicht behandelt wurden. Allerdings waren dies Kinder mit asymptomatischer Bakteriurie, die bei einer Screening-Untersuchung entdeckt wurden. Bei symptomatischer Bakteriurie mag es anders sein. Friedland et al. (10, 1977) geben bei Patienten mit rekurrierenden Harnwegsinfektionen an, daß trotz Kurzzeittherapie die Verplumpung der Kelchsysteme und die Nierenvernarbungen in einigen Fällen fortschritt. Auffallend war, daß bei einigen wenigen Fällen mit Grad III-Reflux keine Verschlechterung eintrat, und dies gerade bei den Patienten auftrat, die viel schneller bei den einzelnen Infektionen behandelt wurden als die anderen Patienten.

Da bei Erwachsenen, die in ihrer Kindheit an chronisch rezidivierenden Harnwegsinfektionen litten, die Wahrscheinlichkeit wiederum daran zu erkranken erheblich größer ist als bei einer entsprechenden Vergleichsgruppe und besonders bei schwangeren erkrankten Frauen Frühgeburten drohen und

sich eventuell eine Hypertonie aus den chronisch rezidivierenden Infektionen entwickelt (nach Kass (22, 1979) ist die Hypertonierate ebenso wie die Frühgeburtenrate bei Frauen mit chronischer Pyelonephritis signifikant erhöht), ist eine möglichst frühzeitige Heilung anzustreben (27, 1977; 21, 1955). Da der Übergang von asymptomatischer zu symptomatischer Bakteriurie gleitend ist, ist die Gefahr, die Infektion zu übersehen, groß.

Auch schon während der Kindheit ist eine Belastung des Kindes und auch der ganzen betroffenen Familie zu bedenken, da nicht alle Rezidive asymptomatisch verlaufen. Oft tritt eben doch eine Beeinträchtigung des Wohlbefindens auf, die für das Kind von erheblicher Bedeutung sein kann, wie z.B. das Wiederauftreten einer Enuresis oder Pollakisurie und Müdigkeit, die für Schulkinder zu einem erheblichen Problem werden können.

Die Therapie der chronisch rezidivierenden Harnwegsinfektionen muß somit für das Kind und seine Familie auf eine möglichst geringe Belastung, sei es durch die dauernden Infektionen, die dauernde Medikamenteneinnahme und darauf folgende Kontrolluntersuchungen oder durch die Gefahr einer möglichen späteren Nierenschädigung, abzielen.

II. Patientengut

Untersucht wurden in den Jahren 1970-72 43 langzeitbehandelte Patienten mit einer Gesamtbeobachtungszeit von 829 Monaten und in den Jahren 1976-77 24 kurzzeitbehandelte Patienten mit einer Gesamtbeobachtungszeit von 460 Monaten. Die Mindestbeobachtungszeit betrug 9 Monate, die Höchstbeobachtungszeit 24 Monate. Es wurden nur Mädchen in die Untersuchung eingeschlossen, um eine möglichst homogene Patientengruppe zu erhalten. Mädchen bis zu einem Jahr wurden in der Untersuchung ebenfalls nicht berücksichtigt,

da eine einwandfreie Urinprobengewinnung für die bakteriologische Untersuchung mit dem Mittelstrahlurin bei dieser Altersgruppe nicht gewährleistet ist.

Das Alter der Mädchen, am ersten Tag der ausgewerteten Beobachtungszeit berechnet, lag zwischen 1 2/12 und 14 10/12 Jahren bei der Gruppe 1970-72 (Durchschnittsalter 7 10/12 Jahre). Die meisten Mädchen waren zwischen 6 und 10 Jahren. Bei der Gruppe 1976-77 waren die Mädchen 1 4/12 bis 11 2/12 Jahre (Durchschnittsalter 7 5/12 Jahre), die meisten Mädchen waren ebenfalls zwischen 6 und 10 Jahren alt.

Aufgeteilt wurden die Patientinnen in jeweils drei Gruppen:

Gruppe 1: Mädchen ohne anatomische Ursache für eine chronisch rezidivierende Harnwegsinfektion

1970-72 waren dies 28 Mädchen mit insgesamt 551 Beobachtungsmonaten,

1976-77 waren es 17 Mädchen mit insgesamt 336 Beobachtungsmonaten.

Gruppe 2: Mädchen mit Reflux

1970-72 waren dies 7 Mädchen mit insgesamt 107 Beobachtungsmonaten,

1976-77 waren es 3 Mädchen mit 52 Beobachtungsmonaten.

Gruppe 3: Mädchen mit anatomischen Ursachen für eine chronisch rezidivierende Harnwegsinfektion

1970-72 waren dies 8 Mädchen mit insgesamt 171 Beobachtungsmonaten (2x Mädchen mit Doppelnieren bds., 2x doppeltes Nierenbecken, 2x einseitige Nierenaplasie, 1x Doppelniere einseitig, 1x Spaltniere),

1976-77 waren es 4 Mädchen mit 72 Beobachtungsmonaten (1x Doppelniere, 1x Doppelniere und Doppelureter, 1x Blasendivertikel, 1x nach Heminephrektomie wegen Doppelniere und nach Ureterocelenresektion).

Mädchen mit Urethralstenosen und neurogener Blasenstörung

wurden in der Untersuchung nicht berücksichtigt. Eingeteilt in diese Gruppen wurden die Patientinnen anhand der Ergebnisse radiologischer Untersuchungen, die in regelmäßigen Abständen durchgeführt wurden: ING einmal im Jahr, IVP und MCU alle zwei oder drei Jahre. Diese Untersuchungen wurden auch während des Beobachtungszeitraums, wenn möglich regelmäßig durchgeführt, um eventuelle radiologisch sichtbare Verschlechterungen frühzeitig zu entdecken. In der gesamten Beobachtungszeit wurde bei keinem Patienten eine radiologische Verschlechterung bemerkt.

Zum größten Teil waren die Mädchen schon längere Zeit vor dem berechneten Beobachtungszeitraum in ständiger Kontrolle der Pyelonephritis-Sprechstunde. Es wurden nur chronische Harnwegsinfektionen in die Untersuchung aufgenommen. Bedingung für die Aufnahme in die Untersuchung war außerdem, daß die Patientinnen im Beobachtungszeitraum regelmäßig zu den vereinbarten Terminen, d.h. alle 4 bis 6 Wochen in die Pyelonephritis-Sprechstunde kamen. Durch die Definition der Begriffe Lang- und Kurzzeittherapie (s. III.2.) sind in den Jahren 1970-72 auch schwere Fälle aufgenommen, die im Zeitraum 1976-77 nicht aufgenommen werden konnten, da sich durch die dauernden Rezidive eine zu lange Behandlungsdauer ergab. Außerdem ist es auch möglich, daß die Therapie-dauer 1976-77 nahe an der Grenze zur Langzeittherapie lag, da in einigen Fällen an die 7-14tägige Chemotherapie wegen häufiger Rezidive eine längere Zeit mit einer prophylaktischen Chemotherapeutikagabe angeschlossen wurde.

III. Methode

1. Untersuchungsverlauf

Bei nahezu jedem Termin, an dem die Mädchen die Pyelonephritis-Sprechstunde besuchten, wurde ein sauber gewonnener Mittelstrahlurin bakteriologisch untersucht. Mittels Oberflächenkulturen wurde die Keimzahl bestimmt

und, wenn nötig, wurde eine Empfindlichkeits- und Resistenztestung durchgeführt, nach denen dann das für das entsprechende Rezidiv geeignete Chemotherapeutikum zur Behandlung ausgewählt wurde. Am Untersuchungstag wurde bei einer hohen Bakterienzahl im Urin allgemein ein Chemotherapeutikum verordnet, auf das der Erreger mit hoher Wahrscheinlichkeit empfindlich sein würde; zwei Tage später wurden die Eltern telefonisch über das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung unterrichtet und, wenn nötig, ein anderes Chemotherapeutikum verordnet. In den Jahren 1970-72 wurde das Chemotherapeutikum gewöhnlich mindestens drei Tage vor dem nächsten Untersuchungstermin abgesetzt, außer wenn besondere Anweisungen des behandelnden Arztes für ein Nichtabsetzen vorlagen. In den Jahren 1976-77 wurde gewöhnlich mindestens fünf Tage vor dem erneuten Kommen in die Pyelonephritis-Sprechstunde abgesetzt. Die Therapiedauer bei der Behandlung eines einzelnen Rezidivs war 1976-77 meist zwischen 7 und 14 Tagen.

Auf die Dosierung der Chemotherapeutika kann in dieser Untersuchung nicht genauer eingegangen werden, da die zur Verfügung stehenden Unterlagen hinsichtlich dieser Fragestellung nicht ganz vollständig sind.

Verglichen wurden die beiden Therapieformen

1. durch eine Untersuchung über die Rezidivhäufigkeit pro Jahr in den Jahren 1970-72 und 1976-77,
2. durch eine Untersuchung, wieviele Rezidive während der Therapie auftraten,
3. durch eine Untersuchung, wieviele Rezidive nach Therapieende und in welchem Zeitabstand diese Rezidive nach dem Absetzen des Chemotherapeutikums auftraten,
4. durch einen Vergleich der Häufigkeit der Erreger, die 1970-72 und 1976-77 die Rezidive verursachten,
5. durch eine Untersuchung, ob sich das Resistenzspektrum der Erreger 1976-77 gegenüber dem Resistenzspektrum der Erreger 1970-72 verändert hat,
6. durch eine Untersuchung über die Häufigkeit des Auftretens eines Erregers nach einem bestimmten Chemothera-

peutikum und

7. durch eine Untersuchung über die Anzahl der Rezidive, die durch einen gegenüber dem vorher verwendeten Chemotherapeutikum resistenten Erreger verursacht wurden. Eine zusätzliche Untersuchung wurde mit einem einzelnen Medikament (Trimethoprim) gemacht.

2. Definitionen

- a. Der Begriff 'Harnwegsinfektion' wird als Oberbegriff für Erkrankungen der oberen und unteren Harnwege (z.B. Cystitis, Pyelonephritis) gebraucht. Auf die einzelnen Erkrankungen kann in unserer Untersuchung nicht gesondert eingegangen werden, da diese nicht durch klinisch erfaßbare Symptome voneinander getrennt werden können (21, 1955). Als chronisch werden die Harnwegsinfektionen bezeichnet, bei denen einmal ein sicheres Rezidiv nachgewiesen wurde und Röntgenbefund, Isotopennephrogramm oder anamnestische Hinweise für eine Chronizität sprechen (26, 1972).
- b. Als Langzeittherapie galt eine Therapiedauer von mehr als 9 Monaten im Jahr, als Kurzzeittherapie eine Dauer von weniger als 9 Monaten im Jahr.
- c. Als Rezidiv wurde nach Kass eine Monokultur von mehr als 10^5 Erregern pro ml gewertet. Es wird nur an einzelnen Stellen auf Relaps und Reinfektion gesondert eingegangen, in der Regel wird der Einfachheit halber der Begriff 'Rezidiv' verwendet, wobei Relaps und Reinfektionen zusammen gemeint sind. Es ist bei unserer Untersuchung nicht möglich, zwischen Relaps und Reinfektion zu unterscheiden, weil bei den bakteriologischen Untersuchungen keine Keimtypisierung durchgeführt wurde.
- Es wurden symptomatische und asymptomatische Rezidive erfaßt.

IV. Ergebnisse der Untersuchungen

1. Anzahl der Rezidive pro Jahr

1970-72	Beobachtungszeit in Monaten	Rezidive im Jahr
Gruppe 1	551	2,13
Gruppe 2	107	0,79
Gruppe 3	171	2,31

1976-77	Beobachtungszeit in Monaten	Rezidive im Jahr
Gruppe 1	336	3,50
Gruppe 2	52	4,36
Gruppe 3	72	4,34

2. Anzahl der Rezidive während der Therapie

Während der Medikamentengabe traten in den Jahren 1970-72 bei einer insgesamten Dauer der Medikamentengabe von 710,59 Monaten 6 Rezidive auf (wobei diese Rezidive je ein Mal bei 6 Mädchen der Gruppe 1 auftraten). In den Jahren 1976-77 waren es 5 Rezidive während der Therapie bei einer Gesamttherapiedauer von 228,16 Monaten (diese Rezidive traten je ein Mal bei 2 Mädchen der Gruppe 1, ein Mal bei einem Mädchen der Gruppe 3 und zwei Mal bei einem anderen Mädchen der Gruppe 3 auf).

3. Anzahl der Rezidive nach Therapieende, Zeitabstand der einzelnen Rezidive zum Therapieende

Nach dem Absetzen des Chemotherapeutikums ergaben sich die in Tabelle 1 (s. S.13) aufgeführten Rezidivanzahlen.

Tage nach Absetzen des Chemotherapeutikums

Häufigkeit des Absetzens

Anzahl der Rezidive nach Absetzen des Chemotherapeutikums

	Gruppe 1	Gruppe 2+3	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2+3	Gesamt
3	243	113	356	51	15	66 (18,5%)
100	+ 13	+ 8	+ 21	+ 6	+ 3	+ 9 (42,9%)
Insgesamt	256	121	377	57 (22,27%)	18 (14,88%)	75 (19,9%)

1976-77

Tage nach Absetzen des Chemotherapeutikums

Häufigkeit des Absetzens

Anzahl der Rezidive nach Absetzen des Chemotherapeutikums

	Gruppe 1	Gruppe 2+3	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2+3	Gesamt
5	103	63	166	25	12	37 (22,29%)
10	+ 35	+ 11	+ 16	+ 7	+ 7	
31	+ 27	+ 5	+ 103	+ 17	+ 4	+ 63 (61,17%)
100	+ 15	+ 10	+ 13	+ 6	+ 6	
Insgesamt	180	89	269	71 (39,44%)	29 (32,58%)	100 (37,17%)

Bei mehr als 5 Tagen Absetzen wurde nur das zeitlich erste Rezidiv berechnet; wenn ein weiteres Rezidiv ohne dazwischenliegende Medikation mit spezifischen Chemotherapeutika auftrat, wurde dieses bei der Zählung der Rezidive nach Absetzen der Chemotherapie nicht berücksichtigt. Ebenso ist zu bemerken, daß bei der Langzeittherapiegruppe 1970-72 nur die Rezidive bei dieser Berechnung berücksichtigt wurden, bei denen vorher mindestens einmal eine sechswöchige ununterbrochene Chemotherapie vorausging. Die Prozentzahlen in Tabelle 1 (s. S.13) beziehen sich jeweils auf die entsprechende Gesamtzahl des Absetzens (z.B. beziehen sich die 18,5% der 3-Tage-Gruppe 1970-72 auf 356 Mal Absetzen).

4. Häufigkeit der Erreger

Der Vergleich der Häufigkeit der Erreger, die die Rezidive verursachten, ergab:

Erreger	Häufigkeit in % der Gesamtzahl der Rezidive	
	1970 - 72	1976 - 77
	(100% = 138)	(100% = 155)
E.coli	68,84	65,16
Strept.D	10,87	16,77
Ps.aeruginosa	5,80	3,23
Proteus	5,07	3,23
Klebsiellen	2,90	3,23
Staph.epi.	-	6,45
andere (z.B. Strept. nicht A, Candida, Staph alb.)	6,52	1,94

Diese Erregerhäufigkeiten im Bild siehe Abb.1, S.15.

Häufigkeit der Erreger

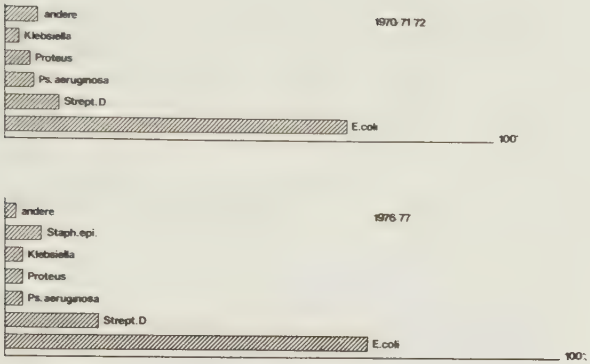


Abb. 1

Resistenzspektrum von E.coli

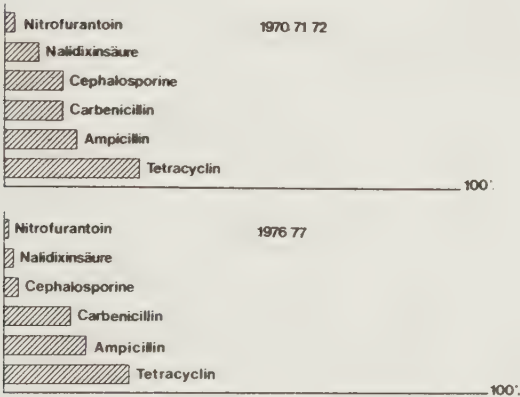


Abb. 2

5. Resistenzspektrum von E.coli

Beim Vergleich der Resistenzspektren der einzelnen Erreger konnten nur die E.coli-Stämme ausgewertet werden, da bei den anderen Erregern die Anzahl der Fälle für eine relevante Aussage zu gering war.

Getestetes Chemotherapeutikum	Häufigkeit der Resistenz in % der Gesamtzahl der E.coli-Rezidive	
	1970 - 72	1976 - 77
	(100% = 95)	(100% = 101)
Tetracyclin	29,47	25,74
Ampicillin	15,79	16,83
Carbenicillin	12,63	13,86
Cephalosporine	12,63	2,97
Nalidixinsäure	7,37	1,98
Nitrofurantoin	1,05	0,99
Cotrimoxazol (1970-72 nicht im Routinetestprogramm)		13,86

Die Ergebnisse im Bild siehe Abb.2, S.15.

Um die Ergebnisse der Untersuchungen 4. und 5. richtig bewerten zu können, ist es wichtig, die Häufigkeit, mit der ein einzelnes Chemotherapeutikum in den Jahren 1970-72 und 1976-77 angewandt wurde, zu kennen. Die genauen Zahlen hierfür sind der Tabelle 2 auf S.17 zu entnehmen.

Aus diesen Zahlen läßt sich sagen, daß sich trotz veränderter Medikamentenauswahl und verändertem Therapieschema sowohl die Erregerhäufigkeit als auch die Resistenzspektren nur geringfügig geändert haben.

1970 - 72

Angewandtes Chemotherapeutikum	Prozentualer Anteil an der gesamten Chemotherapeutikagabe in diesem Zeitraum	Angewandtes Chemotherapeutikum	Prozentualer Anteil an der gesamten Chemotherapeutikagabe in diesem Zeitraum
	100% = 710,59 Monate		100% = 228,16 Monate

Nitrofurantoin	76,11	Cotrimoxazol	56,37
Nalidixinsäure	8,97	Nitrofurantoin	23,24
Cotrimoxazol	5,66	Cephalexin	15,37
Ampicillin, Tetracyclin, Cephalexin, Propicillin, Chloramphenicol, Gentamycin und Sulfonamide zusammen	4,68	Nalidixinsäure, Ampicillin, Mandelamine, Carbenicillin, Trimethoprim, Tobramycin und Carfenicillin zusammen	4,83
Kombinationen (z.B. Nalidixin- säure + Cotrimoxazol, Nitrofurantoin + Cotrimoxazol)	3,33	Kombinationen (Cotrimoxazol + Chloramphenicol, Nitrofurantoin + Mandelamine)	0,46

6. Zusammenhang zwischen Therapie und Erregerspezies beim Rezidiv

Bei der Untersuchung, wie häufig ein Erreger nach einem bestimmten Chemotherapeutikum vorkommt, konnten ebenfalls nur die durch E.coli verursachten Rezidive verwendet werden, da bei den anderen Erregern die Anzahl zu klein war. Außerdem konnten nur die unten aufgeführten Medikamente ausgewertet werden, da bei den anderen Medikamenten die Zahl der E.coli-Rezidive für eine relevante Aussage ebenfalls zu klein war.

1970 - 72

Angewandtes Medikament	Anzahl der E.coli-Rezidive	Prozentualer Anteil an der Gesamtzahl der Rezidive nach dem an- gewandten Medikament
Nitrofurantoin	46	71,88
Cotrimoxazol	3	60
Cephalexin	5	100

1976 - 77

Angewandtes Medikament	Anzahl der E.coli-Rezidive	Prozentualer Anteil an der Gesamtzahl der Rezidive nach dem an- gewandten Medikament
Nitrofurantoin	15	60
Cotrimoxazol	32	65,31
Cephalexin	17	68

Obwohl auch die Zahlen der durch Staph.epi. verursachten Rezidive sehr klein sind, werden sie hier trotzdem aufgeführt, da relativ viele Staph.epi.-Rezidive auftraten. Es mag sich zwar um eine rein zufällige Häufung handeln. Daß diese Rezidive aber nur Kontaminationen sind, kann nicht mit Sicherheit behauptet werden (35, 1977).

1970 - 72

Angewandtes Medikament	Anzahl der Staph.epi.- Rezidive	Prozentualer Anteil an der Gesamtzahl der Rezidive nach dem an- gewandten Medikament
Nitrofurantoin	0	0
Cotrimoxazol	0	0

1976 - 77

Angewandtes Medikament	Anzahl der Staph.epi.- Rezidive	Prozentualer Anteil an der Gesamtzahl der Rezidive nach dem an- gewandten Medikament
Nitrofurantoin	3	12
Cotrimoxazol	3	6,12

7. Erregerempfindlichkeit beim Rezidiv und vorausgehende Therapie

Um bei der Untersuchung der Häufigkeit der Rezidive, die durch einen resistenten Erreger verursacht wurden, möglichst große Zahlen zu bekommen, konnten wiederum nur die durch E.coli verursachten Rezidive ausgewertet werden. 1970-72 waren von 58 ausgewerteten E.coli-Rezidiven 3 Er-

reger (5,17%) gegenüber dem vorher verwendeten Medikament resistent, alle anderen waren empfindlich. 1976-77 waren von 63 Fällen 14 Erreger (22,22%) resistent, während die anderen Erreger empfindlich waren.

Bei den durch Staph.epi. verursachten Rezidiven waren von den 6 Fällen, die 1976-77 ausgewertet wurden, 3 (50%) resistent gegenüber dem vorher gegebenen Medikament.

Über eine zusätzliche Untersuchung, die z.Z. der Auswertung noch nicht abgeschlossen war, soll hier nur kurz berichtet werden. Es soll dabei Trimethoprim in der Behandlung chronischer Harnwegsinfekte geprüft werden, die Trimethoprimtherapie soll mit der Cotrimoxazoltherapie verglichen werden. Da insgesamt nur weniger als 9 Monate bei den einzelnen Patientinnen überblickt werden können, konnten diese 8 Mädchen der Pyelonephritis-Sprechstunde, die Trimethoprim erhielten, nicht in die Gesamtauswertung aufgenommen werden. Es zeigte sich bis jetzt 6 Mal eine signifikante Keimzahl: bei einem Mädchen 2x Staph.epi., 1x Sarzinen und 2x Tetraden, und bei einem anderen Mädchen ein durch Staph.epi. verursachtes Rezidiv. Einer der Staph.epi.-Erreger war resistent auf das vorher gegebene Trimethoprim.

Aus diesen Ergebnissen läßt sich noch nicht sehr viel schließen; es ist möglich, daß in dieser Untersuchung eine rein zufällige Häufung von durch Mikrokokken verursachten Rezidiven vorlag.

V. Diskussion

Wenn man die Rezidivhäufigkeit der 3 Gruppen in den Jahren 1970-72 mit der Rezidivhäufigkeit der 3 Gruppen in den Jahren 1976-77 vergleicht, liegen die Werte bei den mit Kurzzeittherapie behandelten Mädchen etwas höher als bei den mit Langzeittherapie behandelten. Beim Vergleich der Gruppen 2 und 3 (mit Abnormalitäten) mit der Gruppe 1 (ohne Abnormalitäten) fällt auf, daß die Rezidivhäufigkeiten in

den jeweiligen Zeitabschnitten keine allzu großen Unterschiede aufweisen. Die Rezidivhäufigkeit der Gruppe 2 des Beobachtungszeitraums 1970-72 liegt wahrscheinlich aufgrund der Patientenauswahl etwas niedriger, da sich bei einer relativ geringen Anzahl von Patienten einzelne Patienten mit zufällig geringer Rezidivhäufigkeit stärker auswirken als bei einer größeren Patientenzahl. Daß bei Patienten mit und ohne Reflux ungefähr leich häufig Rezidive auftreten, wäre mit den Ergebnissen von Govan et al. (14, 1975) vergleichbar, der nach Kurzzeittherapie bei Mädchen mit rekurrerender Bakteriurie ähnliche Heilungsraten bei Gruppen mit und ohne Reflux feststellte.

Bei der Untersuchung zeigte sich, daß eine relativ geringe Anzahl von Rezidiven während der Therapie auftrat, obwohl nicht anzunehmen ist, daß alle Kinder regelmäßig ihre Medikamente einnahmen, zumal sich 1972 bei einer Untersuchung bei Kindern dieser Sprechstunde zeigte, daß nur ungefähr ein Drittel ihre Medikamente regelmäßig und ein weiteres Drittel unregelmäßig einnahmen (24, 1975). Unter Umständen war durch unregelmäßige Einnahme ein zu niedriger Medikamentenspiegel im Urin, was ganz besonders bei Rezidiven der Fall gewesen sein könnte, bei denen vor und während der Therapie der gleiche Erreger dieselben Resistenzen aufwies. Somit ist auch eine Empfindlichkeitstestung des verwendeten Chemotherapeutikums in vitro nicht immer eine Garantie für ein sicheres Beseitigen der Infektion (20, 1962).

Wieviele Rezidive durch einen Erreger, der gegenüber dem verordneten Chemotherapeutikum resistent war, verursacht wurden, läßt sich aus dem vorliegenden Material nicht exakt feststellen. Sicher ist, daß sowohl in den Jahren 1970-72 als auch 1976-77 resistente und auch nicht resistente Erreger die Rezidive während der Therapie verursachten. In beiden Zeitabschnitten konnten sowohl Rezidive, die vom gleichen Erreger wie das vorhergehende Rezidiv verursacht wurden, als auch Erreger, die bei einer vorher bestimmten,

nicht signifikanten Mischinfektion aufgetreten waren, ebenso wie durch vollkommen neue Erreger verursachte Rezidive festgestellt werden. Es traten also Relapse und Reinfektionen auf, da nach einem Zeitraum von einigen Tagen nach Beginn der Therapie anzunehmen ist, daß die vorhergehende Infektion bekämpft ist. Daschner (7, 1975) gibt an, daß nach ungefähr 48 Stunden nach Beginn einer wirksamen Chemotherapie der Urin steril ist. Lindemeyer et al. (25, 1963) geben sogar 24 Stunden als den Zeitraum an, in dem ein pathogener Erreger bei geeigneter Therapie eliminiert wird. Bei den uns vorliegenden Untersuchungen war der Zeitabstand in jedem Fall erheblich länger als 48 Stunden.

Beim Vergleich unserer Ergebnisse mit Ergebnissen anderer Untersucher muß beachtet werden, daß die Mädchen während der Chemotherapie im Gegensatz zu den unten angeführten Untersuchungen nicht regelmäßig überwacht wurden, da vor einer erneuten Kontrolluntersuchung in der Regel das Chemotherapeutikum abgesetzt wurde. Bakteriologische Untersuchungen während der Therapie wurden nur anläßlich einer röntgenologischen Untersuchung, die zwischen zwei Kontrollterminen durchgeführt wurde oder bei einem zufälligen zusätzlichen Kommen in die Sprechstunde zwischen den üblichen Kontrollterminen, z.B. wegen besonderer Beschwerden, vorgenommen. Daher kann bei unserer Untersuchung die Rezidivhäufigkeit während der Therapie nicht sicher bewertet werden; möglicherweise blieben einige Rezidive, die asymptomatisch waren, unentdeckt.

So kann auch die Frage nicht endgültig geklärt werden, ob bei der Langzeittherapie tatsächlich weniger Rezidive während der Therapie auftreten als bei der Kurzzeittherapie. Nach unseren Ergebnissen trat bei der Langzeittherapie in den Jahren 1970-72 in 118,43 Monaten ein Rezidiv auf (0,1 Rezidive/Jahr) und während der Kurzzeittherapie 1976-77 ein Rezidiv in 45,63 Monaten (0,26 Rezidive/Jahr). Erstaunlich wäre dies, nachdem man annehmen muß, daß die

Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme bei der Kurzzeittherapiegruppe wahrscheinlich erheblich größer ist als bei der Langzeittherapiegruppe. Im Zeitabschnitt 1970-72 blieben von 43 Mädchen 37, d.h. 86% während der Therapie rezidivfrei, in den Jahren 1976-77 waren es von 24 Mädchen 20, d.h. 83,3%, die während der Therapie infektionsfrei waren.

Die Ergebnisse anderer Untersucher über die Rezidivhäufigkeit während der Medikamentengabe sind unterschiedlich. Die besten Ergebnisse erhielten Pryles et al. (32, 1964), die während einer Therapie mit Nitrofurantoin oder drei kombinierten Sulfonamiden eine Abakteriurie von 100% erzielten, obwohl nicht immer eine in vitro-Empfindlichkeit des Erregers vorlag. Allerdings untersuchten sie Patienten mit Erstinfektionen, was wohl sehr zu diesem guten Ergebnis beigetragen haben mag. In der Untersuchung von Gruenberg et al. (16, 1976) wird eine Reinfektionsrate von 4,62% während der Therapie angegeben, bei McCabe und Jackson (29, 1965) waren während der Behandlung 80% der Urinkulturen steril. McCabe und Jackson geben an, daß von den Rezidiven während der Therapie 46% Relapse und 22% Reinfektionen waren. Turck et al. (39, 1962), die ebenso wie McCabe und Jackson ihre Untersuchungen bei Erwachsenen durchführten, geben an, daß 62,5% während der Therapie infektionsfrei waren und 25% Relapse sowie 12,5% Reinfektionen auftraten. Normand und Smellie (31, 1965) geben bei Kindern während einer dauernden Medikamentengabe über mindestens 6 Monate eine Rezidivrate von 0,1 Rezidiven/Jahr, bei radiologisch Normalen und bei Kindern mit radiologischen Abnormalitäten eine Rezidivrate von 0,3 Rezidiven/Jahr an. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von Göhring et al. (12, 1972), die während einer Langzeittherapie eine Rezidivhäufigkeit von 0,2 pro Jahr erhielten.

Trotz unterschiedlicher Häufigkeit der bakteriologischen Untersuchung während der Therapie und auch unterschiedlicher Auswahl der verordneten Chemotherapeutika - nicht

immer wurde, wie in unserem Fall, das Chemotherapeutikum nach einer Empfindlichkeitstestung des Erregers ausgewählt - sind die erhaltenen Rezidivhäufigkeiten während der Medikamentengabe relativ ähnlich.

Bei der Bewertung der Ergebnisse der Untersuchung, die unter IV.3. aufgeführt sind, ergeben sich gewisse Schwierigkeiten. Z.B. wurde in den Jahren 1970-72 vor einer erneuten Kontrolluntersuchung das Medikament 3 Tage vor dem Kommen in die Sprechstunde abgesetzt. Dieser Zeitraum wurde in den Jahren 1976-77 auf 5 Tage verlängert, um den Urin wirklich frei von einem noch wirksamen Medikamentenspiegel zu untersuchen. In der aufgeführten Literatur werden als Zeiträume, in denen vor einer bakteriologischen Urinuntersuchung kein Medikament mehr gegeben werden sollte, als Mindestzeit 60 Stunden (40, 1967) bis 7 Tage (29, 1965) angegeben. Somit scheinen 3 Tage eine relativ kurze Zeit zu sein, wobei aber wahrscheinlich bei einer zuverlässigen Medikamenteneinnahme bei nur einem Drittel der Patienten zu dieser Zeit damit gerechnet werden kann, daß das Medikament schon früher vor dem Kommen abgesetzt wurde. Außerdem ist der Vergleich der Ergebnisse der längeren Absetzzeiten in den zwei Zeitabschnitten nicht ganz einfach, da bei einer Langzeittherapie in den Jahren 1970-72 diese längeren Absetzzeiten notwendigerweise seltener auftreten als in den Jahren 1976-77. So sind die Zahlen im Zeitabschnitt 1970-72 bei den längeren Absetzphasen nicht sehr groß, sodaß die Ergebnisse durch eine Untersuchung größeren Ausmaßes bestätigt oder widerlegt werden müßten.

Die Rezidivquoten nach kurzem Absetzen, d.h. also in den Jahren 1970-72 nach 3 Tagen und 1976-77 nach 5 Tagen, sind mit 18,5% 1970-72 und 22,29% 1976-77 fast gleich. Daraus kann geschlossen werden, daß die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs nach Kurz- oder Langzeittherapie bei kurzem Absetzen gleich ist. Ob die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu bekommen, bei Langzeittherapie nach längerem Absetzen, d.h. bis zu 100 Tagen bei unserer Untersuchung,

tatsächlich geringer ist als bei Kurzzeittherapie, kann aus oben angeführten Gründen nicht sicher geschlossen werden. Bengtson et al. (2, 1967) geben in ihrer Untersuchung bei Erwachsenen an, daß bei einer Gruppe von Patienten, die mehr als 6 Monate behandelt wurden, keine Tendenz sichtbar war, daß die länger Behandelten später Rezidive bekamen. Sicher ist, daß bei beiden Therapieformen die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu bekommen, mit wachsendem Zeitabstand zum Absetzzeitpunkt des Chemotherapeutikums zunimmt. Dies stimmt auch mit den Angaben in der Literatur überein, wenn auch die Höhe des rezidivfrei gebliebenen Anteils an der jeweiligen Gesamtpatientenzahl bei den einzelnen Untersuchungen unterschiedlich ist. Die Ergebnisse von Grueneberg et al. (16, 1976) kommen unserem Ergebnis noch am nächsten. Von 63 Kindern, die mindestens eine sechsmonatige Behandlung hinter sich hatten, entwickelten 43% nach Absetzen der Therapie ein Rezidiv. Allerdings ist in dieser Untersuchung der Zeitraum, in dem die 43% Rezidive auftraten, nicht genau angegeben, sodaß ein Vergleich nicht genau möglich ist. Auch Garrod und Shooter (11, 1954) geben an, daß der Anteil steril gebliebener Urinproben abnimmt, je länger die Zeit nach Absetzen der Therapie wird. Bei Griebble und Jackson (15, 1958) blieben ungefähr 21% der untersuchten erwachsenen Patienten 4 bis 6 Wochen nach Therapieende rezidivfrei. Turck et al. (39, 1962) geben 20% an, die von ihren Patienten nach 6 Wochen therapiefreier Zeit nach einer vorausgehenden sechswöchigen Therapie noch rezidivfrei waren. Etwas bessere Ergebnisse geben Commichau et al. (6, 1968) an, bei denen annähernd jeder dritte Patient nach Absetzen einer Langzeittherapie an einem Rezidiv erkrankte. Bei McCabe und Jackson (29, 1965) waren einen Monat nach Absetzen noch 54% der Urinkulturen steril, einige Monate später waren es noch 32 %. McCabe und Jackson geben im gleichen Artikel an, daß 88% der Relapse während des ersten Monats nach Therapieende auftraten und daß später nachgewiesene Relapse nur bei

solchen Patienten zu finden waren, die später als zum verabredeten Zeitpunkt zur Kontrolluntersuchung gekommen waren. Über die Reinfektionen gaben sie an, daß weniger als ein Viertel aller Reinfektionen später als 6 Monate nach Absetzen der Therapie auftraten. Das stimmt auch ungefähr mit den Ergebnissen von Turck et al. (38, 1966) überein. Somit ist anzunehmen, daß ein Zeitraum von 100 Tagen nach Therapieende ausreicht, um alle Relapse sowie den größten Teil der Reinfektionen in unserer Untersuchung zu erfassen.

Die vier zuletzt aufgeführten Untersuchungen wurden alle bei erwachsenen Patienten mit zum Teil unterschiedlich schwierigen begleitenden Erkrankungen und unterschiedlichem Anteil von Männern und Frauen an der Gesamtpatientenzahl gemacht, sodaß die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar sind. McCabe und Jackson geben z.B. an, daß Neuinfektionen bei Kindern häufiger auftreten als bei Erwachsenen. Die Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern bei der Disposition zu Rezidiven sind aber im Moment noch nicht genügend präzisiert, um in Einzelfragen zur differenzierten Klärung zu helfen. In Anbetracht dieser Tatsache werden wir zwar im weiteren immer wieder Ergebnisse von Untersuchungen bei Erwachsenen mit aufführen, sind uns aber dessen bewußt, daß die Ergebnisse von Erwachsenen bei Kindern in manchen Fällen nur bedingt Geltung haben.

Insgesamt läßt sich aus dem Vergleich der Gesamtrezidivraten und der einzelnen Rezidivraten nach kurzem oder längerem Absetzen schließen, daß der Unterschied in der Höhe der Rezidivhäufigkeit bei Kurz- oder Langzeittherapie offensichtlich nicht auf die Therapieart an sich, sondern auf die Länge des therapiefreien Intervalls zurückzuführen ist. Da mit einer Kurzzeittherapie ein größerer Anteil an therapiefreier Zeit verbunden ist, da meist nur die einzelnen Rezidive kurzzeitig behandelt werden, ist die Chance, mehr Rezidive zu bekommen, bei dieser Form der

Therapie größer. Auffallend ist noch, daß bei der Rezidivhäufigkeit nach 100 Tagen therapiefreier Zeit zwischen der Gruppe 1 (ohne Abnormalitäten) und den Gruppen 2 und 3 (mit Reflux und Mißbildungen) kein großer Unterschied besteht. Im Gegensatz dazu geben z.B. Garrod et al. (11, 1954) an, daß bei ihren untersuchten Erwachsenen ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der längeren Rezidivfreiheit zugunsten der Patienten ohne Abnormalitäten bestand.

Beim Vergleich der Häufigkeit einzelner Erreger, die Rezidive verursachten mit der Häufigkeit der Erreger bei anderen Untersuchungen ergab sich, daß die Ergebnisse ziemlich ähnlich sind. Einige Unterschiede ergaben sich aus dem Patientengut. Bei unseren Ergebnissen war sowohl 1970-72 als auch 1976-77 E.coli der häufigste Erreger; dies war auch in keiner anderen Untersuchung anders. In unserer Untersuchung liegen Strept.D, Proteus und Ps.aeruginosa in der Häufigkeit an den nächsten Stellen. Bei Goetz et al. (13, 1965) sind ebenso Strept.D und Proteus die häufigsten Erreger nach E.coli. Auch bei Henkel et al. (18, 1968) und Daschner (8, 1974) ist dies der Fall. Bei Rhoads et al. (33, 1952) kommt nach E.coli in der Häufigkeit Strept.D und Ps.aeruginosa, Proteus kommt erst an übernächster Stelle nach Staph.alb. und Staph.aureus. Diese Verschiebung ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß bei diesem der Untersuchung zugrunde liegenden Patientengut 75% Obstruktionen im Harntrakt aufwiesen. Außerdem kann man aus dem Vergleich der Zahlen ersehen, daß sich die prozentualen Anteile der Erreger etwas verändern je nachdem, ob im Patientengut akute und chronische Harnwegsinfektionen aufgenommen worden waren; der Anteil der durch Ps.aeruginosa verursachten Rezidive ist bei akuten Infektionen z.B. niedriger als bei chronischen.

Da das Patientengut in den Jahren 1970-72 und 1976-77, soweit überblickbar, ziemlich ähnlich ist, kann man die Erregerhäufigkeiten der beiden Zeitabschnitte vergleichen.

Es ist deutlich, daß sich die Häufigkeit der einzelnen Erreger, die Rezidive verursachten, kaum verändert hat trotz doch recht unterschiedlicher Therapie. 1970-72 wurde ungefähr 76% der Gesamtzeit der Chemotherapie Nitrofurantoin gegeben, und 1976-77 machte Cotrimoxazol mit ungefähr 56% den größten Anteil aus. Der Anteil von Cotrimoxazol in den Jahren 1970-72 betrug nur 5,66%, der von Nitrofurantoin in den Jahren 1976-77 23,24%. Auch scheint die unterschiedliche Länge der Medikamentengabe bei Kurz- und Langzeittherapie die Erregerverteilung nicht zu verändern.

Auch Hubmann und Brühl (19, 1966) geben bei zwei 2 Jahre auseinanderliegenden Untersuchungen kaum Änderungen der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Erregerspezies an. Eine Häufung von durch Staph.epi. verursachten Rezidiven, die nach Nitrofurantoin, Cotrimoxazol und Trimethoprim auftraten, ist wahrscheinlich statistisch nicht signifikant. Auf ein weiteres Auftreten von signifikanten Keimzahlen bei in der Regel als apathogen betrachteten Erregern besonders nach Trimethoprim, sollte man im weiteren Verlauf der Untersuchung mit diesem Medikament vielleicht achten.

Auch beim Vergleich der Resistenzspektren von E.coli sieht man, daß sich trotz veränderter Therapieform und veränderter Chemotherapeutikaauswahl fast nichts verändert hat. Wenn man von den Änderungen der Resistenzspektren von E.coli auf die Resistenzspektren anderer Erreger, die gegenüber E.coli mit 65% und 69% der Rezidiverreger jeweils einen kleinen Anteil ausmachen, schließen kann, sind von Seiten der Therapiedauer keine negativen Auswirkungen auf ein mögliches Anwachsen der Resistenzen zu erwarten. Grueneberg et al. (16, 1976) geben bei der Untersuchung der bakteriologischen Aspekte einer Cotrimoxazol-Langzeitprophylaxe an, daß sich während des ersten Monats der Therapie eine Resistenzmusteränderung zeigt, die aber bei längerer Dauer der Therapie nicht weiter anwächst. Nach

Therapieende normalisiert sich das Resistenzmuster sowohl der Stuhl- als auch der Blasenflora schnell wieder. Eine Langzeitprophylaxe bei dieser Untersuchung mit Cotrimoxazol gefährdete den Erfolg von diesem Medikament oder auch anderer Chemotherapeutika bei nachfolgenden Infekten nicht.

Auch bei der Untersuchung, ob sich die Rezidivhäufigkeit eines bestimmten Erregers nach einem bestimmten Medikament durch die Lang- oder Kurzzeittherapie verändert hat, zeigte sich, daß es keine wesentlichen Änderungen gab. Der große Zahlenunterschied bei Cephalexin liegt weitgehend an der niedrigen Fallzahl von Rezidiven nach diesem Chemotherapeutikum. Um weitere solche großen Unterschiede, verursacht durch kleine Fallzahlen, zu vermeiden, wurden keine weiteren Chemotherapeutika mehr aufgeführt. Wie auch aus den Resistenzspektren der Erreger anzunehmen war, zeigte es sich trotz der wenigen Angaben, daß in den beiden Zeitabschnitten mit denselben Medikamenten ungefähr gleich effektiv therapiert werden konnte.

Wenn man die Resistenzmuster der Erreger von Rezidiven mit dem vorher gegebenen Medikament vergleicht, sieht man, daß in den Jahren 1976-77 prozentual mehr resistente Erreger auftraten als 1970-72. Da bei der Berechnung der Rezidive auch solche, die einen längeren Zeitabstand zum letzten Tag der Medikamentengabe hatten, ausgewertet wurden, ist die Zahl der resistenten Rezidiverreger 1976-77 wahrscheinlich deswegen höher, weil mehr Reinfektionen in die Auswertung aufgenommen wurden als 1970-72. Da kurz nach Therapieende der größte Teil der Relapse auftritt, ist der Anteil der Relapse bei der Langzeittherapiegruppe größer, da aufgrund der Therapieform seltener längere Therapieabsetzzeiten auftraten. Nach diesen Ergebnissen ist nicht anzunehmen, daß durch die Lang- oder Kurzzeittherapie unterschiedlich häufig Resistenzentwicklungen der Keime provoziert wurden.

Wenn man alle Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen zusammenfaßt, kommt man zu dem Schluß, daß die Langzeittherapie hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit zwar etwas

besser zu sein scheint als die Kurzzeittherapie, daß der Unterschied aber nicht so groß ist, daß es in der Therapie von vornherein immer angebracht ist, eine Langzeittherapie zu verordnen. Es muß daher im Einzelfall überlegt werden, ob das Risiko eines Rezidivs mehr im Jahr tragbar ist. Bei Mädchen, die sehr unter den dauernden Rezidiven leiden und bei denen, die schon nachgewiesene Nierenveränderungen haben, wird man wohl eher zu einer Langzeittherapie neigen als bei Mädchen, deren Rezidive meist asymptomatisch verlaufen und keine bleibenden Nierenveränderungen verursachen. Wichtig bei beiden Therapieformen ist, daß die Kinder regelmäßig in nicht zu langen Zeitintervallen überwacht werden, damit auch asymptomatische Infektionen entdeckt und behandelt werden können, solange noch nicht vollkommen sicher ist, daß asymptomatische Harnwegsinfekte harmlos sind. Wo eine regelmäßige Überwachung nicht gewährleistet und somit kein genauer Überblick über den Krankheitsverlauf möglich ist, und damit nicht sofort, wenn es nötig ist, die Therapieform geändert werden kann, ist es bei Kindern mit nachgewiesener chronischer Harnwegsinfektion sicherer, eine Langzeittherapie zu verordnen. Aber auch dann ist eine möglichst regelmäßige Überwachung und eine sehr genaue Aufklärung der Eltern der Patientin über die Krankheit und das verordnete Chemotherapeutikum erstrebenswert, um mögliche, wenn auch nicht häufig auftretende Medikamentennebenwirkungen so schnell wie möglich zu entdecken.

Wenn auch die negativen Auswirkungen einer langdauernden Chemotherapie gering zu sein scheinen, sind sie doch nicht vollkommen auszuschließen, sodaß das Risiko, das man mit der dauernden Chemotherapie eingeht, gegen das Risiko negativer Folgen häufiger Infekte abgewogen werden muß.

Der Vergleich unserer Ergebnisse mit anderen Untersuchungen ist ziemlich schwierig, da sich diese von unserer Untersuchung in vielen wichtigen Punkten unterscheiden: das Patientengut ist bei jeder Untersuchung anders gewählt, die Definitionen von Kurz- und Langzeittherapie unter-

scheiden sich, das Ergebnis, das als Heilung betrachtet wird, ist fast in jeder Untersuchung anders definiert, um nur die wichtigsten Punkte zu nennen.

Trotz dieser Schwierigkeiten sollen hier doch einige Untersuchungen in unterschiedlicher Ausführlichkeit aufgeführt werden, um doch, soweit möglich, gewisse ähnliche Tendenzen aufzuzeigen.

Beim Überblick über die Literatur, die sich mit der Dauer der Therapie befaßt, kann man mit etwas Großzügigkeit zwei Gruppen einteilen: eine Gruppe, die Langzeittherapie, ungeachtet dessen, was im einzelnen darunter verstanden wird, besser als die Kurzzeittherapie bewertet, und eine zweite Gruppe, die bei der Langzeittherapie keine besseren Ergebnisse gegenüber einer Kurzzeittherapie erzielte.

Übereinstimmend ist die Meinung, daß während der Therapie die Rezidivhäufigkeit sinkt im Vergleich zur Zeit vor der Therapie. Normand et al. (31, 1965) und Göhring et al. (12, 1972) schließen bei ihren Untersuchungen mit Kindern, die eine Therapie von mindestens 6 Wochen erhielten, aus dieser Feststellung, daß Langzeittherapie besser sei. Über die Zeit nach dem Absetzen der Therapie machen sie keine Angaben. Stansfeld und Webb (37, 1954), die zwei Gruppen von insgesamt 23 kleinen Kindern entweder mit einer Kurzzeittherapie von 5 bis 14 Tagen oder einer Langzeittherapie bis über 6 Monaten behandelten, geben bei der Langzeittherapie einen besseren Erfolg an, da der Zeitpunkt, an dem sich die Kinder insgesamt erholt hätten, und nach dem kein Infekt mehr in der Beobachtungszeit aufgetreten sei, früher erreicht worden sei als bei der Kurzzeittherapie. Haschek (17, 1963) wiederum erklärt die Ergebnisse seiner Langzeittherapie, deren Mindestdauer er auf 3 bis 4 Monate angibt, durch eine Untersuchung an 47 erwachsenen Patienten als erfolgreich, weil bei einer Spätkontrolle mehr als 80% einen "unverändert günstigen Befund" aufwiesen hätten. Dabei ist es freilich bei einer einmaligen Kontrolle ein halbes Jahr nach Therapiebeginn und einer

weiteren Kontrolle 4 Jahre nach Therapiebeginn schwer, eine präzise Aussage zu machen.

Commichau et al. (6, 1968) kommen bei ihrer Untersuchung an 65 Erwachsenen zu dem Schluß, daß ein suppressiver Effekt während der Langzeittherapie von mindestens 6 Monaten bei der Mehrzahl der Patienten erreicht werde, daß aber nur bei nicht obstruktiven Verlaufsformen einer chronischen Pyelonephritis ohne gröbere Parenchymdestruktionen und Funktionseinschränkungen ein kurativer Effekt für längere Zeit sichtbar werde.

Auch Turck et al. (38, 1966) machen bei ihrer Untersuchung an 48 Erwachsenen mit chronischer Bakteriurie Einschränkungen in der Erfolgsbeurteilung der Langzeittherapie. Sie geben an, daß sich eine in ihrer Untersuchung willkürlich gewählte Therapiedauer von 6 Wochen bei Relapsen günstiger ausgewirkt habe als bei Reinfektionen. Deswegen empfehlen sie nach einem Rezidiv zuerst eine 7 bis 14 tägige Behandlung und erst bei einem darauffolgenden Relaps eine verlängerte Therapie.

Marshall et al. (28, 1959) empfehlen trotz der Ergebnisse ihrer Untersuchung, bei der von 100 Kindern - von denen 28 anatomische Abnormalitäten aufwiesen - mehr als die Hälfte, die eine gute Reaktion auf die Therapie zeigten, nach Therapieende Rezidive hatten, eine Langzeittherapie von mindestens 3 1/2 Monaten.

Grueneberg et al. (16, 1976) zeigen auch, daß bei den 130 von ihnen untersuchten Kindern eine Langzeitprophylaxe mit Cotrimoxazol Rezidive verhindern konnte, aber nach Therapieende fast die Hälfte reinfiziert wurden.

Lindemeyer, Turck und Petersdorf (25, 1963) empfehlen trotz ihrer negativen Erfahrungen bei einer Untersuchung an älteren Patienten für jüngere Patienten mit chronischer Bakteriurie eine suppressive Langzeittherapie, um einer Zerstörung der Nierenfunktion zuvorzukommen. Nach ihren Daten sieht es so aus, daß auch die asymptomatische Bakteriurie eine chronische Erkrankung ist, die bei jungen Patienten

energisch behandelt werden sollte. Savage et al. (34, 1975) geben in ihrer Untersuchung an 63 Mädchen, bei denen in Screening-Untersuchungen eine asymptomatische Bakteriurie entdeckt worden war, an, daß für die meisten dieser Kinder die Therapie nicht wesentlich zu sein schien, wobei bei dieser Gruppe natürlicherweise nicht zwischen Erstinfektion und chronischer asymptomatischer Bakteriurie unterschieden werden kann, und Erstinfektionen in der Regel eine gute Ausheilungstendenz zeigen. So geben auch Bergström et al. (3, 1968) in ihrer Untersuchung bei Mädchen mit Erstinfektionen an, daß eine Therapie von längerer Dauer in diesem Fall nicht von entscheidendem Nutzen sei.

Nach dem oben erwähnten Artikel von Turck et al. (39, 1962) wurden 30 Frauen und 10 Männer mit einer Therapie von 6 Wochen Dauer behandelt. Während der Therapie waren 25 von 40 Patienten bakteriuriefrei, während es nach Therapieende nur noch 8 waren. Es war nicht möglich, die Patienten mit einer längeren Therapiedauer auch länger vor Rezidiven zu schützen.

Ähnliche Ergebnisse wie Turck et al. erhielten Rhoads et al. (33, 1952) bei einer Patientengruppe, in der 75% Obstruktionen hatten. Die Therapiedauer betrug 10 Tage bis 3-4 Wochen; 8 bis 15% der Patienten blieben einige Monate rezidivfrei. Diese letzte Gruppe bestand nur aus Personen ohne Obstruktionen und mit chirurgisch korrigierten Obstruktionen.

Grieble et al. (15, 1958) erreichten mit ihrer mittleren Therapiedauer von 25,5 Tagen (3/5 der 48 Patienten wurden mindestens 3 Wochen behandelt, die anderen mehr als 6 Wochen) keine besseren Ergebnisse als bei einer kürzeren Therapiedauer. Allerdings ist in dieser Untersuchung das Patientengut sehr inhomogen. Es wurden Patienten mit akuter und chronischer Pyelonephritis, mit und ohne Obstruktionen und verschiedenen Begleiterkrankungen oder Schwangerschaft in die Untersuchung aufgenommen und außerdem die Therapie nur mit einem Medikament ohne Empfindlichkeitstestung

durchgeführt, sodaß die Ergebnisse nicht sehr klar sind.

Ähnliche Ergebnisse erhielten Brown et al. (4, 1962). Bei ihnen war bei 14 Männern und 13 Frauen, hauptsächlich älteren Patienten, eine sechswöchige Therapiedauer auch nicht besser als eine kürzer dauernde Therapie. Beim Vergleich einer zweiwöchigen und einer sechswöchigen Therapie kommen Kincaid-Smith et al. (23, 1969) auch zu dem Ergebnis, daß bei den untersuchten 142 Frauen und 4 Männern im Alter von 12 bis 52 Jahren der Therapieeffekt nicht unterschiedlich gewesen ist.

Beim Überblick über die Literatur erkennt man, daß in keinem Fall überzeugend nachgewiesen wurde, daß durch eine Langzeittherapie deutlich bessere Ergebnisse erzielt werden konnten. Wünschenswert wäre es, daß bei weiteren Untersuchungen die untersuchten Patientengruppen hinsichtlich Geschlecht, Alter, Komplikationen und Begleiterkrankungen homogener gewählt werden, um nicht zu viele Faktoren zu haben, die die Ergebnisse beeinflussen, zumal das Krankheitsbild der chronisch rezidivierenden Harnwegsinfektion schon undifferenziert genug ist.

Die Frage, ob Kurz- oder Langzeittherapie, würde erheblich leichter zu beantworten sein, wenn die Konsequenzen, die häufige Rezidive nach sich ziehen, klarer wären. Eine deutliche Senkung der Rezidivhäufigkeit ist nach unseren Ergebnissen und auch denen anderer Untersucher nur während der Chemotherapie zu erwarten. Bei jedem Absetzen muß mit einem erneuten Auftreten von Rezidiven gerechnet werden.

VI. Zusammenfassung

Untersucht wurden 67 Mädchen im Alter von 1 2/12 bis 14 10/12 Jahren, die an chronisch rezidivierenden Harnwegsinfektionen litten. Es wurden die Ergebnisse zweier Therapieformen, einer Langzeittherapie von mehr als 9 Monaten und einer Kurzzeittherapie von weniger als 9 Monaten Chemotherapeutikagabe verglichen. Dabei traten bei der Kurzzeittherapie in den Jahren 1976-77 in 460 Beobachtungsmonaten 143 Rezidive auf und bei der Langzeittherapie in den Jahren 1970-72 in 829 Monaten 138 Rezidive. Dieser Unterschied beruhte auf der unterschiedlichen Länge der therapiefreien Intervalle; während der Therapie traten kaum Rezidive auf. Die Erregerhäufigkeiten und die Resistenzspektren änderten sich trotz unterschiedlicher Therapieform und unterschiedlicher Chemotherapeutika kaum.

Aus der Untersuchung wurde geschlossen, daß beide Therapieformen anwendbar sind, wobei in beiden Fällen auf eine regelmäßige Überwachung der Patienten geachtet werden sollte, um bei einer Gefährdung der Niere auf Langzeittherapie überzugehen, da durch die kürzeren therapiefreien Intervalle die Rezidivhäufigkeit etwas niedriger ist.

VII. Literaturverzeichnis

- (1) Asscher, A.W.: Clinical significance of asymptomatic bacteriuria, in Losse, H.; Kienitz, M. (Hrsg): Pyelonephritis III, Thieme, Stuttgart 1972, S.199ff.
- (2) Bengtsson, U.; Lincoln, K.; Hood, B.: Long-term antibacterial treatment of chronic pyelonephritis. Acta med. scand. 181: S.641ff, 1967
- (3) Bergström, T.; Lincoln, K.; Redin, B.; Winberg, J.: Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. X. Short- or long-term treatment in girls with first- or second-time urinary tract infections uncomplicated by obstruktive urological abnormalities. Acta paed. scand. 57: 186ff, 1968
- (4) Brown, N.K.; Browder, A.A.; Turck, M.; Petersdorf, R.G.: Treatment of persistent bacteriuria with a six-week course of antibiotic therapy. Antimicrobial Agents + Chemotherapy (1961): 324ff, 1962
- (5) Claësson, J.; Lindberg, U.: Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. VII. A follow-up study of the urinary tract in treated and untreated schoolgirls with asymptomatic bacteriuria. Radiology 124: 179ff, 1977
- (6) Commichau, R.; Koch, H.-G.; Henkel, W.: Prospektive Verlaufsstudie zur Langzeittherapie der chronischen Pyelonephritis. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74: 1235ff, 1968
- (7) Daschner, F.: Podiumsdiskussion "Harnwegsinfektionen bei Kindern". 3. Medikamentöse Therapie und Prophylaxe. Mschr. Kinderheilkunde 123: 526ff, 1975
- (8) Daschner, F.: Klinische und experimentelle Untersuchungen zu Erregerwechsel und Erregerpersistenz bei den chronische Harnwegsinfektionen im Kindesalter. Habilitationsschrift an der Ludwig-Maximilians-Universität München, 1974

- (9) Filly, R.; Friedland, G.W.; Govan, D.E. et al.:
Development and progression of clubbing and scarring
in children with recurrent urinary tract infections.
Radiology 113: 145ff, 1974
- (10) Friedland, G.W.: Long-term effect of urinary tract
infections. Radiology 124: 263f, 1977
- (11) Garrod, L.P.; Shooter, R.A.; Curwen, M.P.: The re-
sults of chemotherapy in urinary infections.
Brit. Med. J. 2: 1003ff, 1954
- (12) Göhring, G.; Hilgenfeld, E.; Seipelt, H.; Großmann, P.:
Rezidivhäufigkeit und Nebenwirkungen der Langzeit-
therapie der chronischen Pyelonephritiden im Kindes-
alter. Dtsch. Ges.wesen 27: 494ff, 1972
- (13) Goetz, V.; Shirvani, E.; Linzenmeier, G.: Zur Therapie
der Harnwegsinfektionen im Kindesalter.
Fortschr. Med. 83: 671ff, 1965
- (14) Govan, D.E.; Friedland, G.W.; Fair, W.R.; Filly, R.A.:
Management of children with urinary tract infections.
The Stanford experience. Urology VI: 273ff, 1975
- (15) Griebble, H.G.; Jackson, G.G.: Prolonged treatment of
urinary tract infections with sulfamethoxypyridazine.
New Engl. J. Med. 258: 1ff, 1958
- (16) Grueneberg, R.N.; Smellie, J.M.; Leakey, A.; Atkin,
W.S.: Long-term low-dose cotrimoxazole in prophylaxis
of childhood urinary tract infection: Bacteriological
aspects. Brit. Med. J. 2: 206ff, 1976
- (17) Haschek, H.: Die Langzeittherapie bei chronischen Ent-
zündungen des Urogenitalsystems. Der Urologe 1:
20ff, 1963
- (18) Henkel, W.; Commichau, R.: Bakteriologische Probleme
im Rahmen der Langzeitbehandlung chronischer Pyelo-
nephritiden. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74: 1233ff,
1968
- (19) Hubmann, R.; Brühl, P.: Ergebnisse der Langzeitbe-
handlung der chronischen Cysto-Pyelonephritis.
Der Urologe 1: 15ff, 1966

- (20) Jackson, G.G.; Arana-Sialer, J.A.; Andersen, B.R.; Griebble, H.G.; McCabe, W.: Profiles of pyelonephritis. Archives of internal Med. 110: 663ff, 1962
- (21) Kass, E.H.: Chemotherapeutic and antibiotic drugs in the management of infections of the urinary tract. Amer. J. Med.: 164ff, 1955
- (22) Kass, E.H.: Vortrag vom 27.2.1979, gehalten am Max von Pettenkofer-Institut, München (nach mündl. Mitteilung von W.Marget)
- (23) Kincaid-Smith, P.; Fairley, K.F.: Controlled trial comparing effect of two and six weeks' treatment in recurrent urinary tract infection. Brit. Med. J. 2: 145ff, 1969
- (24) Kölling, A.: Kontrolluntersuchung der Therapie bei Kindern mit chronischer Harnwegsinfektion. Inaugural-Dissertation an der Ludwig-Maximilians-Universität München, 1975
- (25) Lindemeyer, R.I.; Turck, M.; Petersdorf, R.G.: Factors determining the outcome of chemotherapy in infections of the urinary tract. Annals of internal Medicine 58: 201ff, 1963
- (26) Marget, W.: Behandlung der Harnwegsinfektionen im Kindesalter. Med. Klin. 67: 1168ff, 1972
- (27) Marget, W.: Harnwegsinfektionen, in Keller/Wiskott: Lehrbuch der Kinderheilkunde, Thieme, Stuttgart 1977
- (28) Marshall, M.; Johnson, S.H.: Use of Nitrofurantoin in chronic and recurrent urinary tract infection in children. JAMA 169: 919ff, 1959
- (29) McCabe, W.R.; Jackson, G.G.: Treatment of pyelonephritis. New Engl. J. Med. 272: 1037ff, 1965
- (30) Mildenerberger, H.; Fendel, H.; Marget, W.: Das Spätschicksal der Kinder mit Harnwegsinfektionen. Dtsch. Med. Wschr. 91: 1293ff, 1966
- (31) Normand, J.C.S.; Smellie, J.M.: Prolonged maintenance chemotherapy in the management of urinary infection in childhood. Brit. Med. J. 1: 1023ff, 1965

- (32) Pryles, C.V.; Wherrett, B.A.; McCarthy, J.M.: Urinary tract infections in infants and children: Long-term prospective study: interim report on results of six week chemotherapy. Amer. J. Dis. Child. 108: 1ff, 1964
- (33) Rhoads, P.S.; Billings, C.E.; O'Connor, V.J.: Anti-bacterial management of urinary tract infections. Americ. Med. Assoc. 148: 165ff, 1952
- (34) Savage, D.C.L.; Howie, G.; Adler, K.; Wilson, M.J.: Controlled trial of therapy in covert bacteriuria of childhood. Lancet 1: 358ff, 1975
- (35) Slosky, D.A.; Todd, J.K.: Diagnosis of urinary tract infection. The interpretation of colony counts. Infection 16: 698ff, 1977
- (36) Smellie, J.M.; Normand, I.C.S.: Experience of followup of children with urinary tract infection. In O'Grady, F.; Brumfitt, W. (Hrsg): Urinary tract infection. Oxford University Press, 1968, S.123. Zitiert nach (1)
- (37) Stansfeld, J.M.; Webb, J.K.G.: A plea for the longer treatment of chronic pyelonephritis in children. Brit. Med. J. 1: 616ff, 1954
- (38) Turck, M.; Anderson, K.N.; Petersdorf, R.G.: Relapse and reinfection in chronic bacteriuria. New Engl. J. Med. 275: 70ff, 1966
- (39) Turck, M.; Browder, A.A.; Lindemeyer, R.I.; Brown, N.K.; Anderson, K.N.; Petersdorf, R.G.: Failure of prolonged treatment of chronic urinary tract infections with antibiotics. New Engl. J. Med. 267: 999ff, 1962
- (40) Winberg, J. (moderator); Andersen, H.J.; Bergström, T.; Hanson, L.Å.; Lincoln, K.; Nyegaard, A.; Ørskov, F.; Ørskov, J.: Round table conference on pyelonephritis. Acta paed. scand. 56, Suppl. 177: 42ff, 1967

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Walter Marget für alle Hilfe bei der Anfertigung der vorliegenden Dissertation.

Auch meinem Mann möchte ich danken, der mir in der Zeit bis zur Fertigstellung in mancherlei Weise hilfreich zur Seite stand.

LEBENS LAUF

Am 11. November 1955 wurde ich als erstes von fünf Kindern des Handelsvertreters Gernard Schuker und seiner Ehefrau Elsbeth in Gomaringen Kreis Tübingen geboren.

Von 1962 bis 1966 besuchte ich die Grundschule in Gomaringen, von 1966 bis 1969 das neusprachliche Isolder-Kurz-Gymnasium in Reutlingen. Um den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zug wählen und gleichzeitig das Kleine Latinum erwerben zu können, wechselte ich 1969 auf das Johannes-Kepler-Gymnasium in Reutlingen. Dort legte ich auch 1974 das Abitur ab.

Im Wintersemester 1974/75 begann ich mein Medizinstudium in Tübingen, wo ich auch im August 1976 die Ärztliche Vorprüfung ablegte. Nach weiteren zwei Semestern bestand ich im August 1977 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Nach einer Famulatur in einer Landpraxis wechselte ich zum Wintersemester 1977/78 nach München, wo ich im Februar 1978 meine Dissertation bei Prof. Dr. W. Marget in der mikrobiologischen Abteilung der Kinderklinik der Universität München begann.

Im August 1978 heiratete ich den Vikar Volker Nickel.

Im Frühjahr 1979 famulierte ich in einer internistischen Gemeinschaftspraxis.

Im August 1979 bestand ich den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Im ersten Teil des Praktischen Jahres arbeitete ich im psychiatrischen Bezirkskrankenhaus Haar, im zweiten Teil in der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München, im dritten Teil in der chirurgischen Abteilung des städtischen Krankenhauses Rosenheim.

Im November 1980 bestand ich den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

